IMMUNGLOBULINE BEI POSTVACCINALEN NEURALEN KOMPLIKATIONEN INSBESONDERE FIEBERKRÄMPFEN

Hansjürgen Schröter

1967

AUS DER BAYERISCHEN LANDESIMPFANSTALT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. A. HERRLICH

IMMUNGLOBULINE BEI POSTVACCINALEN NEURALEN KOMPLIKATIONEN INSBESONDERE FIEBERKRÄMPFEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hansjürgen Schröter

aus Hilden/Rhld.

München 1967

LEIDIG-DRUCK, 8000 München - 25, Schöttlstraße 9, Tel. 77 26 33

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. H. STICKL
Mitberichterstatter:	Professor Dr. D. VOGT
Dekan:	Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 2. 1967

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	7
	Immunogenese und postinfektiöse Encephalitis	8
II.	UNTERSUCHUNGSMETHODEN	9
III.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE	10
	Immunelektrophoretische Untersuchungen	10
	Ergebnisse der Hämagglutinationshemmteste	11
	Häufigkeit und Altersverteilung der Fieberkrämpfe	13
IV.	DISKUSSION	15
V.	ZUSAMMENFASSUNG	22
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	24

I. EINLEITUNG

Infektionskrankheiten führen bekanntlich ohne Ausnahme zu Veränderungen im Differentialblutbild und in der Zusammensetzung der einzelnen Fraktionen von Serumantikörpern. Der geläufigste Ausdruck für solche infektionsbedingten Veränderungen ist die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.
Aber auch Anomalien in der Zusammensetzung der Serumeiweißkomponenten können ihrerseits den Ablauf von Infektionskrankheiten beeinflussen, so zum Beispiel das partielle und vor allem das komplette Antikörpermangelsyndrom.

Abgrenzung des Themas

Die Untersuchung der humoralen Antikörper gewährt nur einen recht unvollständigen Einblick in das Abwehrsystem des Körpers: können doch abnorme Infektionsverläufe, oft mit unglücklichem Ausgang für den Erkrankten, bei scheinbar vollkommen normaler Zusammensetzung der Serumantikörper beobachtet werden. Offensichtlich liegt in solchen Fällen eine vom humoralen Abwehrsystem unabhängige Schwäche der Gewebsabwehr vor (KEMPE; s. b. STICKL und ENGELHARDT). Die Untersuchung der Serumantikörper kann also nur einen Teil der Infektabwehr des Körpers erfassen, und auch in diesem Rahmen kann die Frage nach dem Einfluß der Serumantikörper auf Verlauf und Schicksal einer Infektionskrankheit nur lückenhaft erfaßt werden.
EHRENGUT belebte neuerdings (1964) die Diskussion um den Zusammenhang zwischen Serumantikörpern und Infektionsablauf. Er fand bei sechs eigenen und drei zitierten Beobachtungen eine direkte Beziehung zwischen Antikörpermangelsyndrom und Fieberkrämpfen. Bei den letzteren (zit. b. EHRENGUT) fehlten pathologisch-anatomisch entzündliche Reaktionen im Gehirn; dagegen fielen schwere toxisch-degenerative Ganglienzellschädigungen auf. Gleichzeitig wurde eine erhebliche Reduktion bzw. ein völliges Fehlen lymphatischer Zellen in den lymphatischen Geweben beobachtet. EHRENGUT schloß daher auf ein überzufälliges Zusammentreffen von Serumanomalien und Fieberkrämpfen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, an einem größeren Material und mit möglichst weitgehender methodischer Absicherung der Frage nachzugehen. Hierzu bot sich die Untersuchung der Seren von Kindern an, die im Verlauf der fieberhaften Impfreaktion nach der Pockenschutzimpfung mit Fieberkrämpfen reagiert hatten.
Als neurale Komplikation nach der Pockenschutzimpfung treten vor allem die Encephalitiden und die sogenannten Fieber- oder Infektkrämpfe auf. Erstere erhalten

ihre Bedeutung durch die Schwere der Erkrankung und bei abortiven Verlaufsformen durch das Zurückbleiben von Restschäden bei über der Hälfte der Genesenen (s. b. A. HERRLICH). Die Infektkrämpfe sind allein wegen der Häufigkeit ihres Vorkommens wichtig. Ihr klinisches Erscheinungbild macht oft eine Abgrenzung gegenüber einer postvaccinalen Encephalitis und gegenüber der Erstmanifestation einer Epilepsie unmöglich. Besonders die abortiven Verlaufsformen der postvaccinalen Encephalitis decken sich weitgehend mit der Symptomatik der Fieberkrämpfe.
Sollte EHRENGUT's Vermutung einer generellen, überzufälligen Syntropie zwischen Fieberkrämpfen und Serumeiweißanomalien zutreffen, so wäre damit ein wertvolles differentialdiagnostisches Hilfsmittel gewonnen.

Immunogenese und postinfektiöse Encephalitis

Ein enger Zusammenhang zwischen der Pathogenese von postinfektiösen Encephalitiden und der Ausbildung einer geweblichen und humoralen Immunität wurde erst kürzlich von Oswin GÜNTHER (1966) unter Berücksichtigung der neueren Ergebnisse der Immunitätsforschung diskutiert. Nach GÜNTHER's Hypothese sollen die postvaccinalen Encephalitiden bevorzugt dann auftreten, wenn die Ausbildung der geweblichen und der humoralen Immunität ("Immunogenese") nicht kongruent verläuft. Als Prototyp solcher von GÜNTHER besprochener, postinfektiöser ("sekundärer") Encephalitiden ist die postvaccinale Encephalitis anzusehen. Hier lassen sich fast zu gleicher Zeit mit einer postvaccinalen Änderung der Reaktionsbereitschaft der Gewebe auf das Vaccinevirus ("Allergie vom verzögerten Typ") neutralisierende Antikörper im Blut nachweisen. Offensichtlich werden zuerst die 19s-Antikörper und danach erst die funktionell höherwertigen 7s-Antikörper gebildet (GÜNTHER). Sie führen schließlich zur Beendigung der Virämie. Eine Verzögerung der vaccinalen Immunogenese oder ihre qualitative Lückenhaftigkeit - etwa im Sinne des Antikörpermangelsyndroms - muß demnach zu einer Verlängerung und Verstärkung der vaccinalen Virämie führen. Bei gleichzeitig schon vorhandener, geweblich-zellulärer, spezifischer Affinität und Reaktionsbereitschaft zum korrespondierenden Virus wird nach GÜNTHER das Haften der Impfviren am immunologisch kompetenten Gefäßendothel der Gehirnkapillaren ermöglicht. Dies führt schließlich zu den für die postvaccinale Encephalitis typischen, perivenösen Infiltrationen und der Proliferation der Gliazellen. Damit ergibt sich für die vorliegende Untersuchung ein weiterer Aspekt: Ist es bisher manchmal schwierig, wenn nicht unmöglich, eine Unterscheidung zwischen Fieberkrämpfen und abortiver postvaccinaler Encephalitis zu treffen, so könnte eventuell ein partielles oder auch komplettes Antikörpermangelsyndrom die Entscheidung in Richtung der abortiven postvaccinalen Encephalitis präzisieren helfen. Unter diesem Gesichtspunkt sind allerdings die von EHRENGUT (Antikörpermangelsyndrom und postvaccinale Encephalitis) vorgetragenen Hypothesen nicht vereinbar.

II. UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Die von GRABAR angegebene und nach WUHRMANN modifizierte Methode der Immunelektrophorese auf großen Trägerplatten (20 mal 4 cm) wurde angewendet. Als Testseren dienten das Anti-Humanserum vom Kaninchen bzw. vom Pferd der Behringwerke sowie die spezifischen Faktorenseren (Behringwerke) gegen Gamma-G, Gamma-M und Gamma-A-Globulin [+].

Alle Patientenseren wurden außerdem im halbquantitativen Ouchterlonytest mit den genannten Faktorenseren auf das normale Vorhandensein von 7s- und 19s-Globulinen geprüft.
Ouchterlonytest: In eine Petrischale von 5 cm Durchmesser wurden 10 ml 1%iger Reinagar eingegossen (Zusatz von 0,1%igem Cialit) und in dem erkalteten Agar sechs periphere und ein zentrales Loch eingestanzt. In das zentrale Stanzloch wurde das jeweilige Faktorenserum und in die sechs peripheren Stanzlöcher die zu untersuchenden Patienten- oder Kontrollseren bzw. ihre Verdünnungsreihen mit dem Faktor 2 eingebracht. Bei allen abnormen Impfverläufen wurde außerdem der Hämagglutinationshemmungstest (HAHT) wie folgt durchgeführt: In Serumverdünnungsreihen mit dem Faktor 2 wurden eine 0,3%ige Suspension gewaschener Hühnererythrozyten und Vaccinevirus in einer Menge von 4 Hämagglutinationsdosen zusammengegeben. Nach sorgfältigem Mischen erfolgte eine einstündige Inkubation der Ansätze bei 37 °C (60 Minuten) und danach die erste Ablesung; eine weitere Ablesung erfolgte nach 12 bis 18 stündigem Einstellen der Reaktionsansätze in den Kühlschrank. Ausgewertet wurden diejenigen Röhrchen, bei denen mit bloßem Auge oder mit Lupenvergrößerung eine deutliche Agglutination der am Boden der Röhrchen sedimentierten Erythrozyten zu sehen war. Bei Ableseschwierigkeiten infolge unscharfer Grenzen wurde das in der Regel schärfer abgesetzte Ergebnis der zweiten Ablesung gewertet. Traten in den Reaktionsansätzen Titersprünge auf, so wurde die Reaktion wiederholt.

[+] Gamma-G = Gamma-7s = $Gamma_{ss}$ (= Gamma sensu strictiori)
Gamma-M = Gamma-19s = Beta-2M
Gamma-A = Beta-2A

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

Insgesamt wurden die Seren von 149 Erstimpflingen - die postvaccinal erkrankten - untersucht. Bei 132 Kindern handelte es sich um Fieber- bzw. Infektkrämpfe; 17 mal lag eine abortive Verlaufsform der postvaccinalen Encephalitis vor. Als Kontrolle wurden in die Untersuchungen noch 27 Kinder etwa gleichen Alters, jedoch ohne Impfkomplikationen, einbezogen; die Blutproben dieser Kinder wurden ebenso wie die der schon genannten 7 bis 21 Tage nach der Pockenschutzimpfung abgenommen.

Immunelektrophoretische Untersuchungen

Bei der Beurteilung der Immunelektrophorese wurden die Richtlinien, die HITZIG angegeben hat, befolgt; danach kann die Labordiagnose eines Antikörpermangelsyndroms durch direkte und indirekte Methoden gestellt werden. Zu den ersten rechnet man die unmittelbare Bestimmung einzelner, bestimmter Antikörperaktivitäten mit und ohne vorherige Stimulation. Der indirekte Nachweis erfolgt durch papierelektrophoretische Untersuchungen bzw. Immundiffusionsteste (14). Genügend hohe Tieranstiege gestatten ebenso wie der indirekte Nachweis aller drei Immunglobulinfraktionen den Auschluß eines Antikörpermangelsyndroms. Die Diagnose ist auch gesichert, wenn drei Immunglobuline stark oder zwei sehr stark vermindert sind oder fehlen.
Bei 132 Patienten mit Fieberkrämpfen wurde nur ein fragliches Antikörpermangelsyndrom diagnostiziert (s. a. DISKUSSION und Tabelle 1). Allerdings ergab die erste Immunelektrophorese 24 unsichere bzw. negative Resultate. Dieser erste Befund wurde in 13 Fällen sowohl durch einen positiven Ouchterlonytest als auch durch einen positiven Hämagglutinationshemmtest gegen Vaccinevirus korrigiert. In den übrigen 11 Fällen war lediglich der Ouchterlonytest positiv, eine Wiederholung der Immunelektrophorese bestätigte dann diesen normalen Serumbefund. Der Ouchterlonytest hat sich somit als die zuverlässigste Methode erwiesen.

	kein AMS	fragliches AMS	sicheres AMS
Fieberkrämpfe	131	1	o
Encephalitiden	17	o	o
Kontrollen	27	o	o

Tabelle 1: Antikörperbildung bei insgesamt 149 Kindern mit postvaccinalen Komplikationen.

Ergebnisse der Hämagglutinationshemmteste

Die Hämagglutinationshemmtiter im Serum wurden nach EPP und PIENDL bewertet: nach einer erfolgreichen Pockenschutzimpfung bei Erstimpflingen im Alter von 3 Monaten bis zu 3 Jahren treten regelmäßig neutralisierende und hämagglutinierende Antikörper auf. Beide Antikörperarten erreichen zwischen der dritten und der vierten Woche einen gewissen Titergipfel. Eine eigene Aufstellung der Titerbefunde in Tabelle 2 und 3 stimmt im wesentlichen mit den Ergebnissen von EPP und PIENDL überein. Die anamnestischen Angaben über die Kinder - deren Seren untersucht wurden - waren sehr knapp gefaßt, so daß nur wenige - wenn auch charakteristische Aspekte - für die Pathogenese der Infektkrämpfe gewonnen werden konnten.

Die Angaben der Temperaturhöhe der mit Fieberkrämpfen erkrankten Kinder sind in Abbildung 1 zusammengestellt.

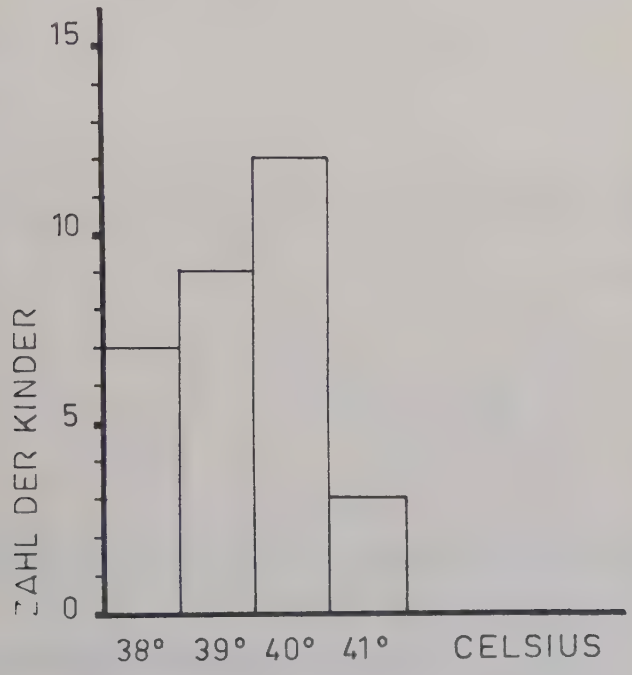

Abb. 1: Temperaturhöhe bei insgesamt 30 Kindern mit Infektkrämpfen.

TG P V	8	9	10	11	12	13	14 - 28
NEGATIV	+		+				
1 : 4			+	+		+	
1 : 16		+				+	+ +
1 : 64			+				+ + + + +

Tabelle 2: Titerhöhe vom 8. bis 28. Tag nach der Pockenschutzimpfung bei 15 Kindern mit abortiver Encephalitis.

HÄMAGGLUTINATIONSHEMMTITER	TG P V	8	9	10	11	12	13	14	15-19	20-28
	NEGATIV	8	13	5	12	1	1	2		
	1 : 4	2	2	2		1		2	6	
	1 : 16	1		3				1	6	[illegible]
	1 : 64			1	1		2	3	5	4

Tabelle 3: Titerhöhe vom 8. bis 28. Tag nach der Pockenschutzimpfung bei 92 Kindern mit Infektkrämpfen.

Häufigkeit und Altersverteilung der Fieberkrämpfe

Die Infektkrämpfe machen einen beachtlichen Anteil aller kindlichen Krampfanfälle aus. Nach PATRICK und LEVY werden 40 % aller Krämpfe bei Kindern unter 5 Jahren durch Fieber ausgelöst. Um auch die Kinder erfassen zu können, die wegen eines Krampfanfalles nicht in eine Klinik eingewiesen wurden, führte HRBEK eine Umfrage bei gesunden Schulkindern durch und fand, daß 2,3 % aller Kinder wenigstens einmal einen Infektkrampf hatten.
So häufig Infekte im Kindesalter sind, so kommen Infektkrämpfe doch relativ selten vor. Es wurde daher angenommen, daß diejenigen Kinder, die auf einen fieberhaften Infekt mit einem Krampfanfall reagierten, eine besondere Disposition hierzu haben müßten. Neben der für alle Kinder geltenden Altersdiathese wurde eine familiäre und eine konstitutionelle Disposition angenommen.
Die Altersverteilung der Fieberkrämpfe zeigt nach BAMBERGER einen deutlichen Gipfel im zweiten Lebenshalbjahr, nach FRIDERICHSEN und MELCHIOR, PACHE sowie EHRENGUT im zweiten Lebensjahr. Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung der 13 Kinder, deren Seren untersucht wurden.

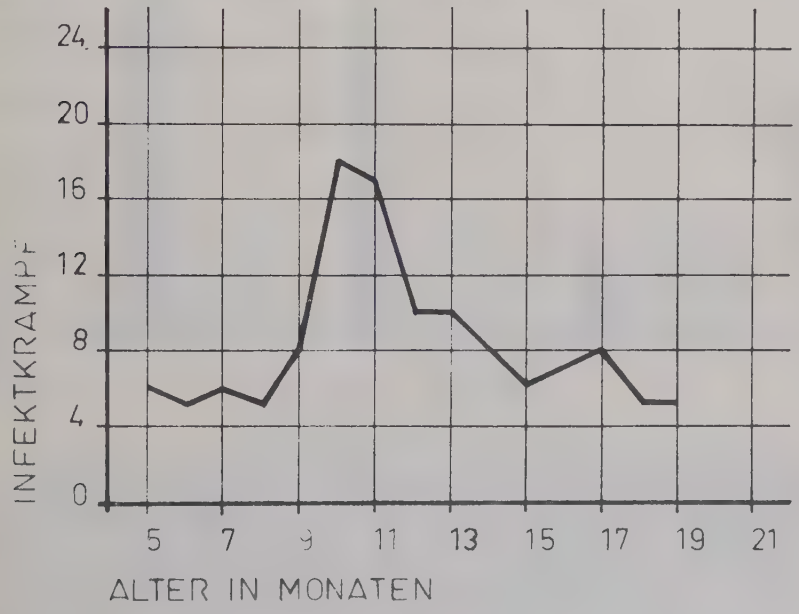

Abb. 2: Abhängigkeit der Infektkrämpfe vom Impfalter.

Die Häufigkeit der Fieberkrämpfe nach Pockenschutzimpfung ergibt sich jedoch auch aus der Altersverteilung der Erstimpflinge. Deshalb wurde diese aus Stichproben für das gleiche Kollektiv ermittelt und den Zahlen der vorliegenden Untersuchung gegenübergestellt. Die Altersverteilung von 13.850 Erstimpflingen in Bayern (Landkreis Landsberg a. Lech, Straubing, München) wurde zu diesem Zweck dargestellt (Abbildung 3).

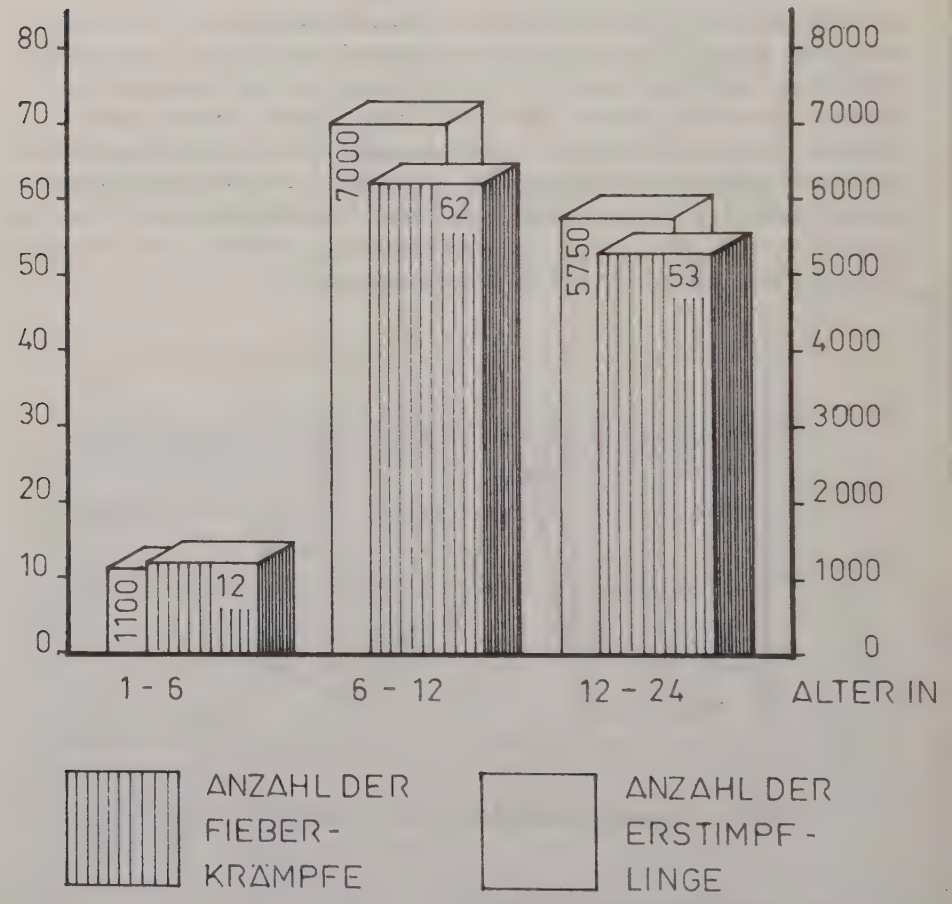

Abb. 3: Altersverteilung von insgesamt 13.850 Erstimpflingen und 127 Erstimpflingen mit Fieberkrämpfen.

IV. DISKUSSION

Die immunologischen Befunde nach der Pockenschutzimpfung lassen sich beim Säugling und Kleinkind nur beurteilen, wenn die Entwicklung der Immunglobuline ("Immunogenese") verfolgt wird. Der Gesamteiweißgehalt des Blutes beträgt bei Neugeborenen nur 5,48 ± 0,32 g%. Er fällt in den ersten vier Wochen weiter ab, um dann erst allmählich wieder anzusteigen. Auffallend ist dabei die Konstanz des Albumingehaltes und vor allem die ausgeprägte, physiologische Hypo-Gamma-Globulinämie im ersten und zweiten Trimenon (HITZIG). Diese scheint in erster Linie durch den Abfall der materno-fetal passiv auf das Kind übertragenen Gamma-Globuline bedingt zu sein; denn während die Beta-2-Fraktion bei der Geburt praktisch nicht nachzuweisen ist, zeigt sie in den folgenden Wochen einen stetigen Anstieg. Nach HITZIG hat das Kind die Normalwerte der Gamma-Globuline für Erwachsene gegen Ende des ersten Lebensjahres beinahe erreicht; die Beta-2-Globuline können zu dieser Zeit noch etwas erniedrigt sein. SMITH dagegen zeigte, daß nach einem Jahr die Gamma-G-Werte erreicht werden. KOUVALAINEN berichtet über 1.500 immunelektrophoretische Untersuchungen an kranken Kindern verschiedener Altersklassen. Er hebt hervor, daß die Beta-2A-Immunglobuline verhältnismäßig spät auftreten, und daß man aus dem Fehlen dieser Komponente, vor allem, wenn es isoliert auftritt, keine zu weitgehenden Schlüsse ziehen sollte.
Als Antikörpermangelsyndrom werden von BARANDUN, HUSER und HÄSSIG Zustände definiert, bei denen der Organismus nicht imstande ist, nach antigener Stimulation genügende Mengen humoraler Antikörper zu bilden oder in Zirkulation zu halten. Dieselben Autoren unterscheiden drei Formen dieses Syndroms:

1. die isoliert - idiopathische
2. die symptomatische
3. die frühkindlich transitorische

Bei allen diesen Formen kann es neben einer Verminderung der eigentlichen Gamma-Globuline oder Gamma-7s-Globuline auch zu einer Verminderung oder dem Fehlen der Gamma-1A- und Gamma-1M-Fraktion kommen. Infolge einer solchen inkompletten humoralen Abwehr können bei Patienten mit Antikörpermangelsyndrom vor allem gehäuft bakterielle Infekte auftreten. Zumeist handelt es sich um Entzündung der oberen und unteren Luftwege mit chronisch-recidivierendem Verlauf (19). Weiterhin kann es zu Entzündungen des oberen Verdauungstraktes sowie zu Pyodermien kommen. Nur selten werden dagegen virale Infekte begünstigt. Die frühkindlich-transitorische Form wird nach HITZIG in folgende

weitere Untergruppen eingeteilt:

- konnatale A-Gamma-Globulinämie
- physiologische Hypo-Gamma-Globulinämie
  (bedingt durch den postnatalen Abfall der transplacentar übertragenen Globuline)
- pathologische Hypo-Gamma-Globulinämie
  (bei frühgeborenen Kindern und bei verzögerter Ausreifung der Immunglobuline, die durch eine Verkürzung der Gamma-Globulinlinie und eine Verminderung der Beta-2-Globuline gekennzeichnet ist).

Die von EHRENGUT beschriebenen Beobachtungen sind am ehesten dieser letzten Gruppe zuzuordnen. Aus der Tatsache, daß die frühkindlich-transitorische Form die häufigste im Kindesalter darstellt, würde sich auf Grund der Hypothese EHRENGUT's die Folgerung ergeben, daß in diesem Lebensalter - also besonders in dem ersten und zweiten Trimenon - auch die Fieberkrämpfe die höchste Frequenz aufzuweisen hätten.
Dem widersprechen aber Untersuchungen über die Altersverteilung der Infektkrämpfe. BAMBERGER (1959) findet einen Häufigkeitsgipfel der postvaccinalen Fieberkrämpfe im zweiten und dritten Trimenon; EHRENGUT ermittelt die größte Häufung (99 Kinder) im zweiten Lebensjahr. Zu gleichen Ergebnissen kommen auch andere Autoren (CARY; PACHE; FRIDERICHSEN und MELCHIOR). Für eine Syntropie von Fieberkrämpfen mit dem Antikörpermangelsyndrom ergeben sich schon allein aus dieser Gegenüberstellung keine Anhaltspunkte. Dies entspricht auch den in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Befunden. Eine weitere Bestätigung erhalten diese Ergebnisse auch durch die serologischen Untersuchungen von EPP, bei denen 5 Seren von Kindern mit Fieberkrämpfen einbezogen wurden. Die dabei festgestellten relativ hohen Antikörpertiter deuten auf eine intakte immunologische Abwehr hin. Nur bei einem von 132 Kindern mit einem Fieberkrampf post vaccinationem

((1) Christa L., 18 Monate alt) ergab sich auf Grund der Immunelektrophorese sowie des Fehlens eines Hämagglutinationshemmtiters gegen Vaccine-Virus - allerdings nach zweimaliger erfolgloser Pockenschutzimpfung - die Wahrscheinlichkeit, daß ein Antikörpermangelsyndrom vorliegt. Hinzu kam, daß die bisherige Anamnese typisch erschien: recidivierende Otitiden, Pyurien, häufige "grippale Infekte". Die quantitative Serumanalyse (Papierelektrophorese) ergab einen Gesamteiweißwert von 6,6 g%; wobei die Gamma-Globuline mit 11,5 g% an der unteren Grenze der Norm liegen.
Doch die halbquantitative Analyse im Ouchterlonytest ergab eine vollkommen normale Ausbildung der Gamma-Globulinlinien im Vergleich zu

einem humanen Standardmischserum (Normalserum). Die Wiederholung der Immunelektrophorese dieses Serums führte ebenfalls zu einem völlig normalen Befund.

Dieses Beispiel zeigt, daß bei scheinbar gleicher Untersuchungstechnik und bei Verwendung von Faktorenseren der gleichen Chargennummer geringfügige Unterschiede in der Ausbildung der Präcipitationslinien auftreten können, die einen gezielt "Suchenden" ohne weitere Nachkontrolle zu Fehlschlüssen verleiten können (siehe auch "Ergebnisse"). Somit ließ sich durch die genannten Kontrollen und durch das Anlegen strengerer Maßstäbe das Vorliegen eines Antikörpermangelsyndroms ausschließen.

(2) Ein weiteres Kind, Wolfgang Z., 2 Jahre alt, erkrankte vier Wochen nach der komplikationslos überstandenen Pockenschutzimpfung erneut mit Fieber, Durchfall und mit katarrhalischen Erscheinungen. Im Verlauf dieses akuten, fieberhaften Infektes trat ein kurz andauernder, generalisierter, tonischklonischer Krampfanfall auf; ein Zusammenhang mit der Vaccination war diesmal auf Grund des langen Intervalls zwischen Impfung und Anfall auszuschließen. Die Immunelektrophorese ergab hier- verglichen mit dem Standardmischserum ("Normalserum") - eine Erniedrigung der Gamma-A- und Gamma-M-Globuline. Wegen der methodischen Mängel dieser vergleichenden Untersuchung wurde der halbquantitative Ouchterlonytest mit den entsprechenden Faktorenseren angeschlossen; quantitativ und qualitativ stellten sich normale Verhältnisse dar; ein Antikörpermangelsyndrom lag also nicht vor.

Dieser letztere Fall zeigt erneut, daß die Auswertung immunelektrophoretischer Serumbefunde lediglich durch den Vergleich mit einem sogenannten "Normalserum" unzureichend ist.

Dem Kinderarzt sind die Infekte, die zu raschen Temperaturanstiegen bis zu 40 °C und zu ebenso prompten Temperaturstürzen führen, bekannt und gefürchtet. 60 bis 70 % aller Fieberkrämpfe treten bei solchen akuten Infektionen, meist mit Beteiligung der oberen Luftwege auf.
Die genaue pathogenetische Bedeutung des Fiebers ist jedoch unbekannt. BETKE und GÄDEKE betonten sogar, daß das Fieber nichts mit der Auslösung des Krampfanfalls zu tun hat, sondern lediglich eine parallel verlaufende Reizantwort des Organismus darstellt. Nach allgemeiner Übereinstimmung können jedoch bei hohen Temperaturen und offensichtlich bei hierzu besonders disponierten Kindern (s. u.) eher Anfälle beobachtet werden (1, 11). Somit ist zwar eine Syntropie oder pathogenetische Korrelation zwischen Temperaturanstieg und Krampfhäufigkeit gesichert, ihre Art und Ursache sind jedoch keineswegs geklärt.
Ein wichtiger pathogenetischer Faktor für Fieberkrämpfe scheinen ferner Stoff-

wechselvorgänge und -veränderungen während der Infektion zu sein.
Zwei Kinder mit Krampfanfällen nach der Pockenschutzimpfung hatten eine floride Rachitis; während der Impfreaktion waren bei ihnen nur subfebrile Temperaturen gemessen worden. Nach PACHE reagieren 50 % aller spasmophilen Kinder schon bei leichten Infekten mit Krampfanfällen. Doch ein direkter oder auch nur engerer Kausalzusammenhang zwischen Hypocalcämie und Infektkrämpfen erscheint durch die Untersuchungen von HERLITZ über die Saisonverteilung und von BAMBERGER über den Serumcalciumspiegel kurz nach dem Anfall unwahrscheinlich.
BETKE und GÄDEKE wiesen in experimentellen Arbeiten mit weißen Mäusen nach, daß ACTH-Injektionen bzw. die Gabe von Cortison auf das Gehirnbindegewebe rückwirken. Dabei kommt es zu einer Gefäßerweiterung mit Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe, also einem Hirnödem, das ja auch den häufigsten und oft den einzigen pathologisch-anatomischen Befund bei schweren Krampfanfällen darstellt. Daraus ergeben sich Parallelen von der erhöhten Ödembereitschaft des Kleinkindes, den Elektrolytverschiebungen bei der Entzündungsacidose und dem funktionell in gleicher Richtung wirkenden "Stress", bedingt durch den erhöhten ACTH- und Cortisolspiegel (4, 30). Doch könne dabei auch andere Hyperämie erzeugende und Gefäßpermeabilität steigernde Entzündungsstoffe beteiligt sein. Nach BETKE und GÄDEKE ist es also die infektbedingte Gesamtunstellung des Organismus, die den Krampf auslöst.
Über die Steroidausscheidung bei der Infektion berichten auch ZIMMERMANN und Mitarbeiter. Bei der Untersuchung über die Umwandlung der Vorstufen der Nebennierenrindenhormone wurde eine deutliche Zunahme der Cortisolsynthese beobachtet. Weiterhin kommt PARDELLI bei Vergleich der 17-Ketosteroidausscheidung von Epileptikern und Kindern mit Fieberkrämpfen zu dem Ergebnis, daß letztere während des Anfalls eine steile Zunahme der Steroide und danach einen relativ langsamen Abfall aufweisen.
Dennoch bleibt offen, ob es sich nicht auch um die Wirkung eines Virustoxins, um Elektrolytverschiebungen oder einfach um eine dem van' t Hoff' schen Gesetz folgende Erhöhung der Reizbarkeit des ZNS, entsprechend den lebhafteren metabolischen Umsetzungen, handelt.
Fest steht, daß der Krankheitsmechanismus sich auf dem Boden einer altersbedingten, wie auch immer beschaffenen Krampfdiathese entwickelt, deren Manifestation durch einige Faktoren gefördert wird: z. B. die unzweifelhafte Häufung akuter Infektionen im Kleinkindesalter und die lebhafte vegetative Ansprechbarkeit in diesem Alter. Es ist einleuchtend, daß unter diesen Umständen ein zusätzliches Antikörpermangelsyndrom das Angehen von Infektionen erleichtert und bei diesen Infekten außerdem durch Fehlen einer Abwehrbarriere sich die Infektion heftiger auswirken muß. Da auch die Heftigkeit der Reaktionsantwort, hier nach der Höhe des Fiebers beurteilt, in einer gewissen Beziehung zum Auftreten von Fieberkrämpfen steht, scheint ein Antikörpermangelsyndrom

mittelbar günstige Voraussetzungen für Fieberkrämpfe zu schaffen. Somit ergibt sich eine besondere indirekte Korrelation von Fieberkrämpfen mit einem Antikörpermangelsyndrom.

Daß ein Antikörpermangelsyndrom auch zu Anomalien im Impfverlauf führen kann, wenn auch nicht im Zusammenhang mit Fieberkrämpfen, zeigen die folgenden Beobachtungen.

(3) Herr M., 21 Jahre alt, kam wegen einer geplanten Auslandsreise in die Impfsprechstunde und verschwieg, daß er seit mehreren Jahren wegen eines Antikörpermangelsyndroms in Behandlung stand. Die Pockenschutzimpfung verlief komplikationslos; zwei Erstimpfnarben waren zu sehen. Herr M. erkrankte seit seinem 13. Lebensjahr auffallend oft an bakteriellen Infekten, vor allem an Pyodermien und Bronchopneumonien. Schließlich wurde aus diesen Gründen 1963 eine Papierelektrophorese ausgeführt, diese ergab einen Serumglobulinspiegel von nur 4 g%. Da sich der Patient der weiteren diagnostischen Klärung und Behandlung entzog, konnte vorerst keine Immunelektrophorese vorgenommen werden. Die nunmehr in Unkenntnis der Krankheit vorgenommene Pockenschutzimpfung führte zu einer heftigen Lokal- und Allgemeinreaktion. Es kam zu einer starken, die gesamte Schulter umfassenden Schwellung mit Ausbildung eines tiefen und intensiv nässenden Impfulcus.
In der Immunelektrophorese stellte sich eine starke Erniedrigung der Gamma-G-Globuline dar, während die Gamma-A- und Gamma-M-Globuline sich in sehr deutlichen und starken Präcipitationslinien abzeichneten.

(4) Eine 22-jährige Frau unterzog sich einer Pockenschutzwiederimpfung; auch hier bildete sich nach einer überaus heftigen Lokalreaktion ein über 4 Wochen lang nässendes Impfulcus aus. Die Immunelektrophorese sowie der Ouchterlonytest ergaben eine Verminderung der Gamma-G-Globuline, während sich hier die Gamma-M-Globuline sehr deutlich in Form einer starken Präcipitationslinie abzeichneten.

(5) Ein 26-jähriger Mann, der an einem Lymphosarkom litt, das auch entsprechend behandelt wurde, beabsichtigte, eine Weltreise durchzuführen. Die früheren Pockenschutzimpfungen waren komplikationslos überstanden worden; dieser Patient meldete sich in der Impfsprechstunde und wurde in Unkenntnis der Sachlage geimpft. Es kam zu einer heftigen Lokalreaktion mit schwersten Allgemeinerscheinungen und mit schwerem Krankheitsgefühl. An der Impfstelle bildeten sich innerhalb kurzer Zeit tiefe, ausgestanzte Defekte aus; dabei war die unmittelbare Umgebung der Impfstelle nur blaß-teigig geschwollen, eine dem übrigen Lokalbefund entsprechende intensive Rötung fehlte. In der Immunelektrophorese stellte sich eine Erniedrigung aller Immunglobulinanteile dar. Die Rekonvaleszenz trat nach

Applikation sehr hoher Dosen von Gamma-Globulinen und nach mehreren Bluttransfusionen nur zögernd ein. Der Patient verstarb ca. 6 Wochen nach der Pockenschutzimpfung an einem akuten Schub der Grundkrankheit.

Einleitend wurde GÜNTHER's Hypothese des Pathomechanismus postinfektiöser Encephalitiden erwähnt. Als typisches Beispiel einer solchen Encephalitis ist die postvaccinale Encephalitis anzusehen. Dieser Studie liegen 18 postvaccinale Encephalitiden zugrunde. Bei allen Vorbehalten gerade bei diesem Krankheitsbild gegenüber einer nicht histo-pathologisch verifizierten Diagnose ergab sich doch eine weitgehende Sicherung der Diagnose durch die Katamnese sowie durch die, von reinen Fieberkrämpfen sich unterscheidenden, schweren Krankheitsbilder. Bei keinem dieser Fälle ließ sich mittels der Immunelektrophorese und des halbquantitativen Ouchterlonytests ein Antikörpermangelsyndrom oder auch nur ein niedriger Spiegel einer der Subfraktionen der Immunglobuline nachweisen. Die Hämagglutinationshemmtiter ergaben, entsprechend der komplexeren Natur dieser Reaktion, erwartungsgemäß keine so konstanten Werte. Sie entsprechen in ihren Titerschwankungen und in ihrem zeitlichen Ablauf dem Verhalten normaler Pockenschutzimpfreaktionen (s. Tabelle 2 und 3).

Die hämagglutinationshemmenden Antikörper sind lediglich eine Begleiterscheinung der Vaccineinfektion. Die Hämagglutinationshemmreaktion gegen Vaccinevirus ist unempfindlicher als z.B. der Neutralisationstest. Sie wird außerdem noch von einer vom Patienten unabhängigen Viruskomponente mitbestimmt (sog. Normalkomponente des Virus). Hieraus ergibt sich, daß sich aus dem Hämagglutinationshemmtiter nur eine beschränkte Aussage über die Dynamik der durch die Vaccination induzierten Immunantwort machen läßt. Die genannten Titerschwankungen finden hierdurch ihre Erklärung.
Immerhin konnte von 15 klinisch diagnostizierten Erkrankungen, bei denen zwischen 8. und 18. Tag post vaccinationem Blut für die Hämagglutinationshemmreaktion abgenommen worden war, nur bei zweien kein Hämagglutinationshemmtiter nachgewiesen werden. In einem Fall war jedoch bereits am 10. Tag post vaccinationem der schon recht hohe Titer von 1 : 64 vorhanden. Im Rahmen der Aussagefähigkeit der Hämagglutinationshemmreaktion und der vorliegenden Untersuchung ergibt sich kein Anhaltspunkt dafür, daß im Sinne der Güntherschen Hypothese eine verzögerte Ausbildung der humoralen Immunkörper als wichtiges pathogenetisches Prinzip der postvaccinalen Encephalitis wirksam ist. Um allerdings eine endgültige Aussage über die Günthersche Hypothese machen zu können, wäre es notwendig, auch die neutralisierenden Antikörper zu bestimmen, sowie - da ja GÜNTHER von der Korrelation zwischen gewerblicher und humoraler spezifischer Reaktionsbereitschaft spricht - auch gleichzeitig den Entwicklungsgrad der gewerblichen Reaktionsbereitschaft und Immunität zu bestimmen.

Somit ist man bei der Differentialdiagnose zwischen Infektkrämpfen und postinfektiösen Encephalitiden auch weiterhin auf die bekannten diagnostischen

Anhaltspunkte angewiesen: aus der Serologie ergeben sich keine differentialdiagnostischen Hilfsmittel.
Postvaccinale Encephalitiden sind vor allem gekennzeichnet durch fokale Krämpfe sowie durch weitere zentralnervöse Symptome in Form von Paresen, Kleinhirn- und Bewußtseinsstörungen und teilweise auch meningitische Erscheinungen (12).

Infektkrämpfe hingegen zeigen häufig einen engen zeitlichen Zusammenhang mit dem Temperaturanstieg, und die überwiegende Zahl ereignet sich innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem sichtbaren Auftreten des Infekts. Zumeist (nach BAMBERGER in 70 %) bleibt es beim einmaligen Anfallsgeschehen, bei einem Drittel der Patienten kommt es zu Wiederholungen, die jedoch nur in 3,6 % mehr als insgesamt fünfmal auftreten (1).
Die Paroxysmen dauern bei 25 % aller Fälle länger als 30 Minuten. Bei der infektiös-toxischen Encephalopathie findet man hingegen eine häufige Wiederholung der Krampfanfälle, die oft Stunden andauern und einer antikonvulsiven Therapie hartnäckig widerstehen können.
Eine besondere diagnostische Bedeutung kommt den im freien Intervall abgeleiteten Elektroencephalogrammen zu; bei wiederholt normalen Befunden darf mit aller Zurückhaltung und Vorsicht ein komplikationslos abgelaufener postvaccinaler Fieberkrampf mit günstiger Prognose angenommen werden. Umgekehrt kann eine endgültige Sicherung der Diagnose "postvaccinaler Encephalitis" nur der histopathologische Befund erbringen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. Immunserologische Untersuchungen mit Hilfe der Immunelektrophorese, des halbquantitativen Ouchterlonytestes und der Bestimmung der Hämagglutinationshemmtiter wurden bei 149 vaccinierten Kindern durchgeführt. Von diesen waren 132 an Fieberkrämpfen und 17 an abortiv verlaufenden postvaccinalen Encephalitiden erkrankt. Bei allen Kindern mit Fieberkrämpfen wurde ein normales Serumeiweißbild, das ein Antikörpermangelsyndrom ausschließen ließ, gefunden. Eine verzögerte Ausbildung der humoralen Immunität war für die häm - agglutinationshemmenden Antikörper nicht festzustellen.

2. Anamnestische und klinische Angaben über Kinder mit Fieberkrämpfen wurden unter Berücksichtigung des Manifestationsalters und der Temperaturhöhe zusammengestellt. Hypothesen über die Pathogenese der Fieberkrämpfe werden an Hand dieser Daten diskutiert.

3. Es werden zwei neuere Hypothesen über den Zusammenhang zwischen Serumeiweißbild und Fieberkrämpfen (a) und zwischen postinfektiöser Encephalitis und humoraler Abwehr (b) auf Grund der eigenen Untersuchungen einer kritischen Betrachtung unterzogen: pathogenetische Zusammenhänge dieser Art konnten nicht nachgewiesen werden.

Herrn Professor Dr. A. HERRLICH danke ich für die Bereitstellung der Unterlagen aus dem Archiv der Bayerischen Landesimpfanstalt.

Für die Überlassung des Themas, die stete Hilfsbereitschaft und die Anregungen während der Durchführung der Arbeit gilt mein besonderer Dank Herrn Professor Dr. H. STICKL.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. BAMBERGER, Ph. und A. MATTHES: Anfälle im Kindesalter. S. Karger, Basel - New York 1959

2. BARANDUN, S., H. J. HUSER und A. HÄSSIG: Klinische Erscheinungen des Antikörpermangelsyndroms. Schweiz. med. Wschr. 88, 78 (1958)

3. BETKE, K.: Infektkrämpfe des Kleinkindes. Regensb. Jahrb. ärztl. Fortb. V, 1-6 (1956)

4. BETKE, K. und R. GÄDEKE: Über die Pathogenese der sogenannten Fieberkrämpfe im frühen Kindesalter. Ärztl. Wschr. 8, 295-300 (1953)

5. CARY, W.: Febrile convulsions in infancy and childhood. Med. J. Austral. II, 254-256 (1956)

6. EHRENGUT, W. und J. EHRENGUT: Fieberkrämpfe bei Antikörpermangelzuständen. Dtsch. med. Wschr. 89, 166-170 (1964)

7. EHRENGUT, W. und J. EHRENGUT: Zur Frage der Pockenschutzfrühimpfung. Dtsch. med. Wschr. 90, 1768-1771 (1965)

8. EPP, Ch.: Über das Antikörperbild des Menschen bei normalem und bei gestörtem Verlauf einer Pockenschutzimpfung. Arch. Hyg. Bakt. 145, 256-273 (1961)

9. FRIDERICHSEN, C. und J. MELCHIOR: Febrile convulsions in children: their frequency and prognosis. Acta paediat. 43, 307-317 (1954)

10. GÜNTHER, O.: Die Entwicklung der Immunität. Wien. med. Wschr. 116, 225-229 (1966)

11. HERLITZ, G.: Die sog. initialen Fieberkrämpfe bei Kindern. Acta paed. Uppsala, 19, Suppl. 1 (1941)

12. HERRLICH, A.: Handbuch der Schutzimpfungen. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1965

13. HITZIG, W.H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963

14. HITZIG, W.H.: Zur Laboratoriumsdiagnose des Antikörpermangelsyndroms
Dtsch. med. Wschr. 90, 1721-1722 (1965)

15. HRBEK, A.: Febrile convulsions in children
Cesk. pediat. 11, 801-811 (1956)

16. HUSLER, I.: Zur Systematik und Klinik der epileptiformen Krampfkrankheiten im Kindesalter
Ergebn. inn. Med. Kinderhk. 19, 624 (1920)

17. KEMPE, C.H.: Studies on smallpox and complications of smallpox vaccination
Pediatrics 26, 176 (1960)

18. KOUVALAINEN, -: Allergie und Immunologie
Ref, M. Kienitz
XI. Intern. Kongr. Kinderhk. Tokio
7. - 13.11.1965

19. LENNOX, W.G.: Significance of febrile convulsions.
Pediatrics 11, 341-356 (1963)

20. OEHME, J.: Beiträge zur Klinik und Immunologie des Antikörpermangelsyndroms
Mschr. Kinderhl. 111, 401-403 (1963)

21. PACHE, H.D.: Die Klinik der kindlichen Krampfleiden
Mschr. Kinderhk. 102, 42 (1954)

22. PARDELLI, L. und DELLA SANTA: L'eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi nei bambini con sindromi convulsive, prima e dopo le manifestazioni accessionali
Minerva Pediat. 8, 876-880 (1956)
zit. nach KLINKE:
Referat Zbl. Kinderhk. 59 (1957)

23. PATRICK, J.J. and D.M. LEVY: Early convulsions in epileptics and in others
J.A.M.A. 82, 375-381 (1924)

24. PETERMANN, M.G.: Febrile convulsions
J. Pediatr. 41, 536-540 (1952)

25. PIENDL, M.: Vergleichende Untersuchungen über die Ausbildung und Verweildauer von hämagglutinierenden Antikörpern im Verlauf der Vaccineinfektion des Kaninchens, des Affen und des Menschen. Vet. Med. Diss. München 1956

26. SMITH, J.: Immunpathologie im Kindesalter Ref. v. J. OEHME, XI. Internat. Kongr. Kinderhk. Tokio, 7.-13. Nov. 1965

27. STICKL, H. und J. ENGELHARDT: Die Leukocytolyse als Zeichen der spezifischen Reaktionsfähigkeit der Gewebe auf Vaccinevirus nach der Pockenschutzimpfung Z. Hyg. 151, 111-148 (1965)

28. WUHRMANN, F. und Ch. WUNDERLY: Die Bluteiweißkörper des Menschen Schwabe, Basel, 2. Aufl. (1952)

29. ZELLWEGER, H.: Krämpfe im Kindesalter Helv. paediat. Acta, Supl. V, (1948)

30. ZIMMERMANN, W., E. KAISER, P. BRÜHL, G.W. OERTEL: Infektion und Steroide Z. Immun.-Allerg. Forschg. 128, 298-304 (1965)

LEBENSLAUF

Am 22. August 1940 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. H. Schröter und seiner Frau Melanie in Groitzsch bei Leipzig geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Rauda/Thüringen und das Gymnasium in Bad Gandersheim.
1957 wechselte ich die Schule und den Wohnsitz und bestand 1960 auf dem Gymnasium in Düsseldorf-Benrath das Abitur.
Im gleichen Jahr begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Marburg, dort legte ich im Frühjahr 1961 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab.
Im vierten Semester wählte ich München als Studienort.
An dieser Universität bestand ich im Sommer 1962 das Physikum und im Frühjahr 1966 das Staatsexamen.